

Profilaktyka i leczenie zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w nowotworach układu chłonnego

Prophylaxis and treatment of the central nervous system involvement in lymphoid malignancies

Sebastian Giebel¹, Jan Walewski², Małgorzata Krawczyk-Kuliś³, Elżbieta Nowara⁴,
Maria Adamczyk-Cioch⁵, Anna Czyż⁶, Wojciech Jurczak⁷, Ewa Lech-Marańda⁸,
Jarosław Nieckula⁴, Beata Ostrowska², Beata Piątkowska-Jakubas⁷, Jarosław Piszcz⁹,
Grzegorz Rymkiewicz¹⁰, Maria Saduś-Wojciechowska¹, Beata Stella-Hołowiecka³,
Krzysztof Warzocha¹¹, Barbara Zdziarska¹², Jerzy Hołowiecki¹

¹Oddział Transplantacji Szpiku, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Gliwicach

²Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

³Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁴Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Centrum Onkologii
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

⁵Klinika Onkohematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, Lublin

⁶Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego, Uniwersytet Medyczny, Poznań

⁷Klinika Hematologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

⁸Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

⁹Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Białystok

¹⁰Zakład Patologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

¹¹Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

¹²Klinika Hematologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

Streszczenie

W przebiegu nowotworów układu chłonnego może dojść do pierwotnego lub wtórnego zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) z obecnością komórek chłoniaka w płynie mózgowo-rdzeniowym i/lub ze zmianami o charakterze opanowującym, miąższowym lub mieszanym. Ryzyko takiego umiejscowienia choroby jest duże, zwłaszcza w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL)/chłoniaka limfoblastycznego (LBL), chłoniaka Burkitta (BL), u niektórych chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) oraz w przebiegu chłoniaków nieklasyfikowalnych o cechach pośrednich między BL i DLBCL. Rozpoznanie zajęcia OUN implikuje konieczność intensywnej terapii obejmującej chemioterapię dokanałową, stosowanie dużych dawek cytostatyków przekraczających barierę krew–mózg, a w niektórych przypadkach — radioterapię. U chorych, u których doszło do nawrotu w obrębie OUN, rokowanie jest złe. Z tego względu u osób obciążonych wysokim ryzykiem niezbędna jest odpowiednia profilaktyka.

Adres do korespondencji: Sebastian Giebel, Oddział Transplantacji Szpiku, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-101 Gliwice, tel.: 32 278 85 13, e-mail: sgiebel@io.gliwice.pl

W niniejszej pracy przedstawiono zalecenia sformułowane przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) oraz Polską Grupę Badawczą Chłoniaków (PLRG).

Słowa kluczowe: ostra białaczka limfoblastyczna, chłoniak rozlany z dużych komórek B, ośrodkowy układ nerwowy, profilaktyka, leczenie

Hematologia 2010; 1, 4: 352–358

Abstract

Lymphoid malignancies may be accompanied by primary or secondary involvement of central nervous system (CNS). The risk is particularly high in course acute lymphoblastic leukemia (ALL)/lymphoblastic lymphoma (LBL), Burkitt lymphoma (BL), selected patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and unclassifiable large B cell lymphoma with features between DLBCL and BL. The diagnosis of CNS involvement implicates the need for intensive treatment including intrathecal chemotherapy as well as intravenous infusion of high doses of cytostatics crossing the blood-brain barrier. As the prognosis of patients with CNS relapse is poor, appropriate prophylaxis is required. In this paper we present recommendations of the Polish Adult Leukemia Group (PALG) and the Polish Lymphoma Research Group (PLRG).

Key words: acute lymphoblastic leukemia, diffuse large B cell lymphoma, central nervous system, prophylaxis, treatment

Hematologia 2010; 1, 4: 352–358

Wprowadzenie

W przebiegu nowotworów układu chłonnego może dojść do pierwotnego lub wtórnego zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) z obecnością komórek chłoniaka w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) i/lub ze zmianami o charakterze opornym, mięszzowym lub mieszanym. Takie umiejscowienie choroby stanowi bezpośrednie zagrożenie życia i wymaga pilnego podjęcia odpowiedniego leczenia. W przypadku zwłoki lub nieodpowiedniej terapii istnieje duże ryzyko utrwalenia ubytków neurologicznych.

Częstość zajęcia OUN zależy od histopatologicznego podtypu nowotworu. Jest większa w rozrostach o przebiegu agresywnym, takich jak: ostra białaczka limfoblastyczna (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*)/chłoniak limfoblastyczny (LBL, *lymphoblastic lymphoma*), chłoniak Burkitta (BL, *Burkitt lymphoma*), chłoniak pierwotny śródpiersia (PMLBCL, *primary mediastinal large B-cell lymphoma*) czy chłoniak nieklasyfikowalny o cechach pośrednich BL i chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B cell lymphoma*), i mniejsza u chorych na DLBCL inaczej nieokreślonego (DLBCL-NOS, *DLBCL not otherwise specified*) [1, 2]. W przypadku chłoniaków indolentnych zajęcie OUN występuje sporadycznie. U wszystkich pacjentów z ALL/LBL i BL oraz w wybranej grupie ryzyka DLBCL konieczna jest odpowiednia profi-

laktyka. Zalecenia w tym zakresie sformułowały ostatnio Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*) oraz Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG, *Polish Lymphoma Research Group*) [3, 4]. W niniejszej pracy przedstawiono najważniejsze tezy powyższych rekomendacji wraz z ich aktualizacją.

Diagnostyka zajęcia OUN

Zajęcie OUN może w początkowej fazie przebiegać z objawami neurologicznymi lub bezobjawowo. Symptomatologia obejmuje najczęściej zaburzenia zachowania, ból głowy, objawy porażenia nerwów czaszkowych, objawy obwodowej neuropatii czuciowej lub ruchowej, zaburzenia równowagi, drgawki i śpiączkę [5]. Kluczowym badaniem w ustalaniu rozpoznania jest ocena cytomorfologiczna PMR. Wykazanie w nim obecności komórek nowotworowych świadczy o zajęciu OUN [6, 7]. Metoda ta cechuje się jednak ograniczoną czułością, dlatego zaleca się uzupełnienie badania cytologicznego o immunofenotypizację z zastosowaniem cytometrii przepływowej [8]. W przypadku obecności wyłącznie zmian mięszzowych wynik badania PMR może być negatywny. W takiej sytuacji należy wykonać badanie z zastosowaniem rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) i, w razie stwierdzenia zmian budzących podejrzenie nacieku chłoniaka, dążyć do potwierdzenia histopato-

logicznego na podstawie materiału uzyskanego drogą biopsji stereotaktycznej. W przypadku ALL weryfikacja histopatologiczna nie jest konieczna.

Niezależnie od podtypu choroby obecność typowych objawów neurologicznych w skojarzeniu z obrazem MRI niektórzy autorzy uznają za wystarczającą [6, 7]. W wyjątkowych przypadkach rozpoznanie zajęcia OUN bywa dokonywane wyłącznie na podstawie symptomatologii.

Postępowanie w ALL/LBL i BL

U wszystkich chorych na ALL/LBL i BL konieczna jest diagnostyka w kierunku pierwotnego zajęcia OUN, obejmująca badania podmiotowe i przedmiotowe oraz ocenę cytologiczną PMR. Badanie cytometryczne nie jest niezbędne, może być natomiast pomocne w przypadkach wątpliwych, gdy stwierdzi się małą liczbę komórek o niejednoznacznej morfologii ocenianej w badaniu mikroskopowym. Punkcję łędźwiową należy wykonać w okresie preindukcji. W razie konieczności wskazana jest suplementacja płytek krwi i czynników krzepnięcia. Częstość pierwotnego zajęcia OUN w ALL/LBL i BL szacuje się na 5–7% [9–11]. Czynnikiem ryzyka są: wysoka leukocytoza, ALL z linii T i zajęcie śródpiersia [9].

Leczenie pierwotnego zajęcia OUN polega na stosowaniu cytostatyków dokanałowo, równolegle z chemioterapią systemową. Lekiem z wyboru jest w takiej sytuacji liposomalna postać arabinozydu cytozyny (Ara-C) o przedłużonym działaniu w dawce 50 mg [12, 13]. Stosuje się ją w odstępach 2-tygodniowych do całkowitego ustąpienia zmian, czyli do uzyskania 2-krotnie z rzędu negatywnych wyników badania cytomorfologicznego osadu PMR. Alternatywą może być terapia „trójkowa”, tj. metotreksat (Mtx) w dawce 15 mg, Ara-C w dawce 40 mg i deksametazon w dawce 4 mg. W tym wypadku, ze względu na krótki okres półtrwania, leczenie należy prowadzić z możliwie dużą częstością (1–3 ×/tydz.).

W przypadkach opornych zaleca się stosowanie radioterapii. Czas włączenia tej opcji, dawka i pole objęte napromienianiem powinny być rozważone indywidualnie. Zaleca się, aby w razie potrzeby radioterapię rozpocząć po uzyskaniu remisji hematologicznej. W przypadku występowania zmian mięszsowych, ze względu na ograniczoną penetrację leków stosowanych dokanałowo, radioterapia może być szczególnie uzasadniona. Równie istotne jest stosowanie dożylnie dużych dawek leków przekraczających barierę krew–mózg, tj. Mtx i Ara-C, przewidziane w protokołach PALG w ramach kon-

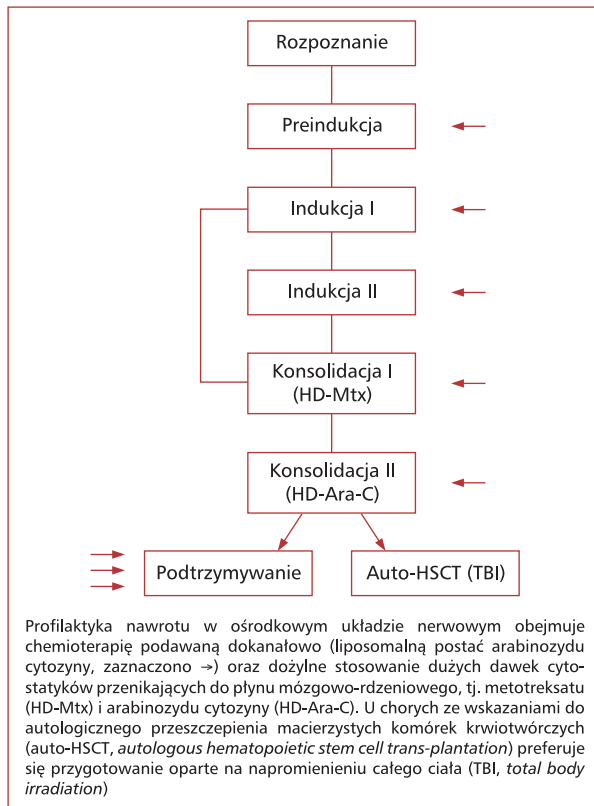
solidacji. U chorych na ALL z obecnością chromosomu Filadelfia, w przypadku zajęcia OUN, lekiem z wyboru jest dazatynib, który po podaniu doustnym przenika do PMR [14].

Leczenie wtórnego zajęcia OUN jest prowadzone podobnie jak w przypadku zmian pierwotnych. Wznowy w OUN zazwyczaj towarzyszą lub wyprzedzają nawroty systemowe. Wtórne zajęcie OUN jest wskazaniem do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) z napromienianiem całego ciała (TBI, *total body irradiation*) w przygotowaniu mieloablacyjnym.

Dane historyczne wskazują, że przy braku odpowiedniej profilaktyki ryzyko nawrotu w OUN w przebiegu ALL/LBL i BL wynosi 30–50%. Rokowanie u chorych, u których wystąpiła wznowa w tej lokalizacji, jest złe, z 5-letnim prawdopodobieństwem przeżycia nieprzekraczającym 10% [3]. Z tego względu stosowanie profilaktyki stało się obowiązkowym elementem wszystkich protokołów terapeutycznych. Obejmuje ona dokanałowe podawanie cytostatyków oraz stosowanie dużych dawek Mtx i Ara-C dożylnie. Konieczność profilaktycznego napromieniania OUN pozostaje przedmiotem kontrowersji.

W protokołach PALG 4-2002 i PALG 5-2007 w profilaktyce stosowano dokanałowo Mtx w dawce 15 mg, Ara-C w dawce 40 mg i deksametazon w dawce 4 mg. Łączna liczba punkcji łędźwiowych w czasie indukcji i konsolidacji wynosiła 7–9, a w czasie podtrzymywania — 6. Niestety, analiza danych klinicznych wykazała, że tylko u 55% chorych w pełni zrealizowano program profilaktyki dokanałowej w fazach indukcji i konsolidacji. W protokole PALG 5-2007 przewidziano możliwość zastąpienia punkcji „trójkowych” stosowaniem liposomalnej Ara-C w łącznej liczbie 3–4 u chorych, u których po pierwszej punkcji wystąpiły objawy neurologiczne (zespół popunkcyjny). Wstępna analiza dowiodła, że stosowanie liposomalnej Ara-C pozwoliło na zwiększenie wykonalności protokołu profilaktyki do 91%, przy dobrej tolerancji leczenia [15].

Jakkolwiek skuteczność tego postępowania w odniesieniu do zapobiegania nawrotom nie została do tej pory jednoznacznie potwierdzona, większość europejskich grup badawczych wprowadziła Ara-C w postaci liposomalnej w miejsce cytostatyków o krótkim okresie półtrwania. W wyborze tym kierowano się: większą skutecznością postaci liposomalnej w porównaniu z postacią wolną Ara-C wykazaną w badaniu klinicznym u chorych z jawnym klinicznie zajęciem OUN [12], mniejszą wymaganą liczbą punkcji łędźwiowych, a tym samym zwiększoną



Rycina 1. Profilaktyka nawrotu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną w ramach programu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białacek u Dorosłych (PALG)

Figure 1. Prophylaxis of the central nervous system relapse of acute lymphoblastic leukemia according to recommendations of the Polish Adult Leukemia Group (PALG)

wykonalnością protokołu i poprawą jakości życia pacjentów. Uwzględniając powyższe, w kolejnym protokole PALG zakłada się możliwość wprowadzenia liposomalnej postaci Ara-C u wszystkich chorych z łączną liczbą punkcji łędźwiowych 4–5, zależnie od liczby kursów indukcyjnych (ryc. 1). U pacjentów poddanych leczeniu podtrzymującemu przewiduje się dodatkowe 3 podania. Stosowanie liposomalnej postaci Ara-C musi się odbywać w ściśle określonych dniach, by uniknąć kumulacji toksyczności związanej z leczeniem systemowym.

Istotnym elementem zapobiegania nawrotom w OUN jest dożylna chemioterapia z zastosowaniem Mtx i Ara-C. W przygotowywanym protokole PALG-ALL6 zakłada się stosowanie tych leków w trakcie konsolidacji: Mtx 2- lub 4-krotnie w dawce 1,0–1,5 g/m² i Ara-C 4-krotnie w dawce 4 g/m².

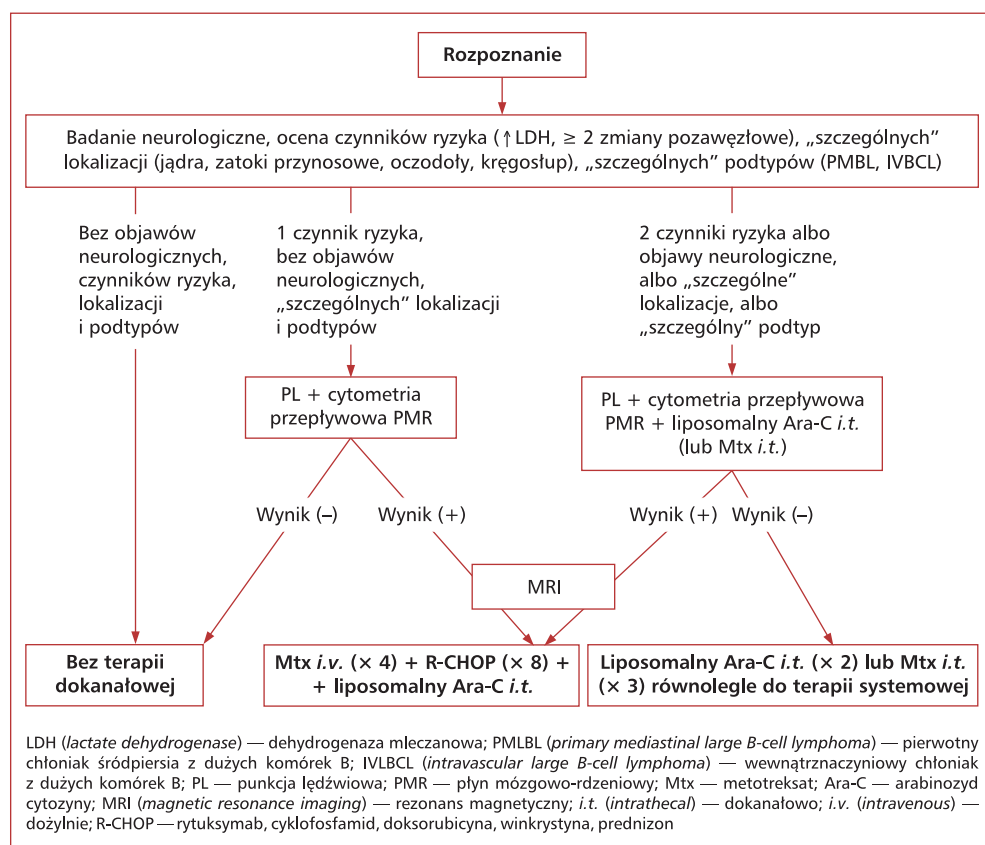
Profilaktyczne napromienianie OUN jest skuteczną metodą zapobiegania nawrotowi w tej loka-

lizacji, ale wiąże się z istotnym ryzykiem odległych powikłań, takich jak zaburzenia funkcji poznawczych, neurotoksyczność, endokrynopatie czy wtórne nowotwory [16]. Co więcej, czas napromieniania oznacza przerwę w stosowaniu intensywnej terapii systemowej, co teoretycznie może zwiększać ryzyko nawrotu. Badania włoskiej grupy GIMEMA (*Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto*) wskazują na możliwość rezygnacji z napromieniania pod warunkiem konsekwentnej realizacji protokołu leczenia dożylnego i dokanałowego [17]. Podobne opinie wyrażają eksperci z innych grup badawczych, a także członkowie grupy roboczej PALG. Należy ponadto podkreślić, że u większości chorych istnieją wskazania do transplantacji komórek krwiotwórczych z napromienianiem całego ciała, które obejmuje również OUN.

Podstawą profilaktyki nawrotu w OUN w przebiegu BL są podobne zasady, jak w przypadku ALL/LBL. Każdy protokół terapii musi obejmować dokanałowe stosowanie cytostatyków oraz dożylnie dużych dawek Mtx i Ara-C [11]. Profilaktyczne napromienianie OUN u chorych na BL jest niecelowe.

Postępowanie w DLBCL

Pierwotne zajęcie OUN w przebiegu DLBCL występuje rzadko, a częstość nawrotów w tej lokalizacji szacuje się na około 5% [18–20]. Diagnostyka obejmująca badanie cytologiczne PMR i ewentualnie MRI może być zatem ograniczona do chorych, u których występują objawy neurologiczne lub czynniki ryzyka. To samo dotyczy stosowania profilaktyki nawrotu. Niestety, w licznych badaniach retrospektywnych wykazano, że na podstawie cech klinicznych nie można szacować ryzyka nawrotu w OUN z wystarczającą czułością i swoistością [4, 21]. Najczęściej identyfikowanymi czynnikami ryzyka były: zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w surowicy, obecność co najmniej 2 zmian pozawęzłowych, „szczególne” umiejscowienia choroby (jądro, oczodół, zatoki przynosowe, kręgosłup), „szczególne” podtypy histologiczne chłoniaka, w tym PMLBCL i chłoniak śródnacyniowy z dużych komórek B [4, 21]. Jednocześnie wykazano, że u części chorych na DLBCL, mimo ujemnego wyniku badania cytologicznego, komórki chłoniaka można wykryć w PMR metodą cytometrii przepływowej [8]. U tych chorych dochodzi następnie do progresji klinicznej obciążonej złym rokowaniem. Stwierdzono też, że nawroty w OUN często występują w trakcie terapii systemowej I linii, mimo remisji w innych lokalizacjach. Powyższe obserwacje uzasadniają włączenie cytometrii prze-



Rycina 2. Profilaktyka i leczenie zajęcia ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów z chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B (DLBCL) w ramach programu Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG)

Figure 2. Prophylaxis and treatment of the central nervous system involvement of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) according to recommendations of the Polish Lymphoma Research Group (PLRG)

plywowej do algorytmu diagnostycznego i, w przypadku rozpoznania subklinicznego zajęcia OUN, stosowanie terapii analogicznej, jak w przypadkach klinicznie jawnych [4]. Należy przy tym podkreślić, że badanie cytometryczne PMR niesie ze sobą duże wymagania aparaturowe, a ponadto jest trudne technicznie, co wynika z małej komórkowości przy jednocześnie dużej liczbie wymaganych barwień. Celowe jest więc skoncentrowanie diagnostyki cytometrycznej PMR w laboratoriach referencyjnych, co stanowi obecnie przedmiot prac PLRG.

Zgodnie z zaleceniami PLRG wyróżnia się kilka grup chorych na DLBCL (ryc. 2).

Do pierwszej grupy należą pacjenci, u których nie występują objawy neurologiczne i nie stwierdza się obecności żadnego z wyżej wymienionych czynników ryzyka. Pacjenci ci nie wymagają wyjściowej diagnostyki PMR ani dokanałowego stosowania cytostatyków.

Do kolejnej grupy zaliczamy pacjentów z objawami neurologicznymi albo obciążonych co najmniej

jednym czynnikiem ryzyka, ze „szczególną” lokalizacją lub podtypem histologicznym chłoniaka. Wymagana jest u nich punkcja lędźwiowa z pełną diagnostyką PMR obejmującą badanie cytometryczne, a w przypadku podejrzenia zmian mięszszowych wskazana jest diagnostyka obrazowa z zastosowaniem MRI.

W przypadku stwierdzenia tylko jednego czynnika ryzyka, tj. podwyższonej aktywności LDH lub obecności co najmniej 2 zmian pozawęzłowych (nie dotyczy to „szczególnych” lokalizacji lub podtypów histologicznych chłoniaka), punkcja lędźwiowa ma charakter wyłącznie diagnostyczny. Po wykluczeniu zajęcia OUN nie ma u tych chorych wskazań do profilaktyki dokanałowej.

Przy jednoczesnej obecności dwóch czynników ryzyka, tj. podwyższonej aktywności LDH i co najmniej 2 zmian pozawęzłowych albo w przypadku „szczególnych” lokalizacji czy też podtypów histologicznych chłoniaka, w czasie pierwszej punkcji lędźwiowej wskazane jest podanie dokanałowe

Ara-C w postaci liposomalnej w dawce 50 mg lub Mtx w dawce 15 mg. Po wykluczeniu zajęcia OUN istnieją wskazania do kontynuacji takiej terapii, czyli stosowania dodatkowo $2 \times$ liposomalnej postaci Ara-C w dawce 50 mg lub $3 \times$ Mtx w dawce 15 mg równoległe z leczeniem systemowym. Przesłanką do wyboru liposomalnej postaci Ara-C są dane kliniczne potwierdzające skuteczność w leczeniu chorych z jawnym klinicznie zajęciem OUN i mniejsza wymagana liczba punkcji łędźwiowych [12, 22].

W przypadku wykazania zajęcia OUN, w tym stwierdzenia komórek chłoniakowych w PMR w badaniu cytometrycznym, należy włączyć intensywne leczenie z uwzględnieniem cytostatyków stosowanych dokanałowo oraz dużych dawek Mtx dożylnie. Proponowany jest następujący schemat chemioterapii w rytmie co 21 dni: $1,5 \text{ g/m}^2$ Mtx *i.v.* w dniu pierwszym, 375 mg/m^2 rytuksymabu (R) w dniu drugim, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon (CHOP) od dnia trzeciego, 50 mg liposomalnej postaci Ara-C *i.t.* w dniu czwartym. Łącznie przewiduje się podanie 8 cykli R-CHOP, w tym co najmniej 4-krotnie z Mtx *i.v.* Liposomalną postać Ara-C należy stosować do wykazania ujemnego wyniku badania PMR w 2 kolejnych badaniach. W przypadku oporności stosuje się napromienianie OUN.

Jeżeli nie ma możliwości wykonania badania cytometrycznego, zajęcie OUN należy zweryfikować na podstawie badania cytologicznego PMR, a postępowanie oprzeć na kryteriach klinicznych. Profilaktyka dokanałowa dotyczy więc wszystkich chorych z obecnością co najmniej 2 czynników ryzyka albo „szczególnych” lokalizacji lub podtypów histologicznych DLBCL.

Wtórne zajęcie OUN jest wskazaniem do autologicznego HSCT (auto-HSCT) wraz z TBI w ramach postępowania przygotowawczego do transplantacji.

Podsumowanie

Zajęcie OUN w przebiegu nowotworów układu chłonnego stanowi istotny problem, rzutujący na całościowe wyniki leczenia. Do tej pory w piśmiennictwie nie przedstawiono ujednoliconych standardów postępowania. Nie ma też wyników badań randomizowanych, które pozwoliłyby takie standardy wypracować. Sposoby postępowania są więc ustalane na podstawie opinii ekspertów i dotyczą poszczególnych ośrodków czy grup badawczych. W powyższym opracowaniu przedstawiono algorytmy zaproponowane przez polskie grupy robocze PALG i PLRG. Można je wykorzystać w codzien-

nej praktyce. Mogą również, przy współpracy wielośrodkowej, służyć opracowaniom naukowym.

Piśmiennictwo

1. Pui C.H. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2006; 142–146.
2. Haioun C., Besson C., Lepage E. i wsp. Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: a GELA study on 974 patients. *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Ann. Oncol.* 2000; 11: 685–690.
3. Giebel S., Krawczyk-Kuliś M., Adamczyk-Cioch M. i wsp. Profilaktyka i leczenie zmian w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych. *Rekomendacje Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych. Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008; 118: 356–361.
4. Giebel S., Walewski J., Nowara E. i wsp. Profilaktyka zajęcia ośrodkowego układu nerwowego u chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. *Rekomendacje Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG). Nowotwory. J. Oncol.* 2010; 60: 161–169.
5. van Besien K., Ha C.S., Murphy S. i wsp. Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood* 1998; 91: 1178–1184.
6. Mahmoud H.H., Rivera G.K., Hancock M.L. i wsp. Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 314–319.
7. Mastrangelo R., Poplack D., Bleyer A. i wsp. Report and recommendations of the Rome workshop concerning poor-prognosis acute lymphoblastic leukemia in children: biologic bases for staging, stratification, and treatment. *Med. Pediatr. Oncol.* 1986; 14: 191–194.
8. Hegde U., Filie A., Little R.F. i wsp. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood* 2005; 105: 496–502.
9. Lazarus H.M., Richards S.M., Chopra R. i wsp. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL-XII/ECOG E2993. *Blood* 2006; 108: 465–472.
10. Petersdorf S.H., Kopecky K.J., Head D.R. i wsp. Comparison of the L10M consolidation regimen to an alternative regimen including escalating methotrexate/L-asparaginase for adult acute lymphoblastic leukemia: a Southwest Oncology Group Study. *Leukemia* 2001; 15: 208–216.
11. Thomas D.A., Cortes J., O'Brien S. i wsp. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2461–2470.
12. Glantz M.J., LaFollette S., Jaeckle K.A. i wsp. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3110–3116.
13. Holowiecka-Goral A., Holowiecki J., Giebel S. i wsp. Liposomal cytarabine in advanced-stage acute lymphoblastic leukemia and aggressive lymphoma with central nervous system involvement: experience of the Polish Acute Leukemia Group. *Leuk. Lymphoma* 2009; 50: 478–480.

14. Porkka K., Koskenvesa P., Lundán T. i wsp. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood* 2008; 112: 1005–1012.
15. Piszcz J., Piatkowska-Jakubas B., Giebel S. i wsp. Liposomal cytarabine for the prophylaxis of central nervous system relapse in adult ALL. Interim analysis of the PALG 5-2007 study. *Haematologica* 2009; 94 (supl. 2): 31 [abstrakt 0079].
16. Pui C.H., Cheng C., Leung W. i wsp. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 640–649.
17. Annino L., Vegna M.L., Camera A. i wsp. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002; 99: 863–871.
18. Tilly H., Lepage E., Coiffier B. i wsp. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 102: 4284–4289.
19. Keldsen N., Michalski W., Benzen S.M. i wsp. Risk factors for central nervous system involvement in non-Hodgkins-lymphoma a multivariate analysis. *Acta Oncol.* 1996; 35: 703–708.
20. Boehme V., Schmitz N., Zeynalova S. i wsp. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2009; 113: 3896–3902.
21. McMillan A. Central nervous system-directed preventative therapy in adults with lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2005; 131: 13–21.
22. Garcia-Marco J.A., Panizo C., Garcia E.S. i wsp. Efficacy and safety of liposomal cytarabine in lymphoma patients with central nervous system involvement from lymphoma. *Cancer* 2009; 115: 1892–1898.